

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matija Štojs

Dijabetes u trudnoći

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matija Štojs

Dijabetes u trudnoći

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma „Vuk Vrhovac“, KB Merkur pod vodstvom doc. dr. sc. Spomenke Ljubić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA

- ACE – angiotenzin konvertirajući enzim (*engl. Angiotensin-Converting-Enzyme*)
- ACOG – američko udruženje opstetričara i ginekologa (*engl. The American College of Obstetricians and Gynecologists*)
- ADA – američko udruženje za dijabetes (*engl. The American Diabetes Association*)
- ITM – indeks tjelesne mase; količnik je tjelesne mase u kilogramima i kvadrata visine u metrima [kg/m^2]
- GDM – gestacijski dijabetes
- GUK – glukoza u krvi [mmol/L]
- HAPO – istraživanje o hiperglikemiji i nepovoljnim ishodima trudnoće (*engl. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*)
- HbA1C – glikirani hemoglobin A1c [%]
- hCG – humani korionski gonadotropin (*engl. Human Chorionic Gonadotropin*)
- HDL – lipoprotein velike gustoće (*engl. high-density lipoprotein*)
- HLA – antigen tkivne snošljivosti, antigen humanog leukocita (*engl. Human Leukocyte Antigen*)
- hPL – humani placentni laktogen (*engl. Human Placental Lactogen*)
- IGT – poremećaj tolerancije glukoze (*engl. IGT, impaired glucose tolerance*)
- LDL – lipoprotein male gustoće (*engl. low-density lipoprotein*)
- LGA – veće nego za gestacijsku dob (*engl. large for gestational age*)
- MODY – adultni oblik šećerne bolesti mladih osoba (*engl. maturity-onset diabetes of the young*)
- NADPH – nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat (*engl. Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*), koenzim oksidoreduktaza
- NEFA – ne-esterificirane masne kiseline (*engl. non-esterified fatty acid*)
- NICE – Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost (National Institute for Health and Care Excellence)
- OGTT – oralni test za toleranciju na glukozu (*engl. Oral Glucose Tolerance Test*)

- SZO – svjetska zdravstvena organizacija, (*engl. World Health Organization, WHO*)
- TSH – tiroidni stimulirajući hormon
- VLDL – lipoprotein vrlo male gustoće (*engl. very low-density lipoprotein*)

Sadržaj

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD	1
4. EPIDEMIOLOGIJA DIJABETESA	3
4.1. Dijabetes tipa 1	3
4.2. Dijabetes tipa 2	3
4.3. Gestacijski dijabetes	4
5. METABOLIZAM U FIZIOLOŠKOJ TRUDNOĆI	6
5.1. Početak izmjene tvari i razvoj placente	6
5.2. Placenta kao endokrini organ	8
5.3. Metabolizam ugljikohidrata	9
5.4. Metabolizam proteina i aminokiselina	10
5.5. Metabolizam lipida	11
6. METABOLIZAM U TRUDNOĆI S DIJABETESOM	13
6.1. Hiperglikemija tijekom oplodnje, implantacije i embrionalnog razvoja	13
6.2. Hiperglikemija u drugoj polovici trudnoće	14
6.3. Metabolizam ugljikohidrata	15
6.4. Metabolizam proteina i aminokiselina	15
6.5. Metabolizam lipida	16
7. UTJECAJ MAJČINE HIPERGLIKEMIJE NA RAST FETUSA	18
7.1. HAPO istraživanje (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) (4)	20
7.2. Istraživanje nakon HAPO studije	23
7.3. Istraživanja o terapiji hiperglikemije u trudnoći	25
8. KOMPLIKACIJE I NEŽELJENI ISHODI DIJABETESA U TRUDNOĆI ZA MAJKU	26
8.1. Infekcije u trudnica	27

8.2. Preeklampsija	28
8.3. Dijabetička nefropatija	28
8.4. Hipertenzija	28
8.5. Dijabetička neuropatija	28
8.6. Dijabetička retinopatija	29
8.7. Dijabetička ketoacidoza	29
8.8. Dovođenje trudnoće	29
8.9. Dugoročne posljedice na zdravlje majke	29
9. DUGOROČNE POSLJEDICE NA DIJETE	31
10. SEKUNDARNA PREVENCIJA, TERAPIJA I PREPORUKE ZA DIJABETES U TRUDNOĆI.....	33
10.1. Probir za hiperglikemiju u trudnoći	33
10.2. Terapija gestacijskog dijabetesa	34
10.3. Prekonceptijska obrada	36
11. ZAKLJUČAK	38
12. ZAHVALE	39
13. LITERATURA	40
14. ŽIVOTOPIS	43

1. SAŽETAK

NASLOV RADA: Dijabetes u trudnoći

AUTOR: Matija Štojs

Dijabetes u trudnoći tema je kojoj se unazad 20-ak godina posvećuje sve više pažnje. Već se dugo zna da trudnice s dijagnosticiranim dijabetesom imaju veći rizik rađanja makrosomnog djeteta te povećanu učestalost porođajnih trauma, no nije se znao patofiziološki mehanizam nastanka. Istraživanja su pokazala da majčina hiperglikemija dovodi do fetalne hiperglikemije, koja uz pojačano lučenje fetalnog inzulina dovodi do prekomjernog fetalnog rasta. Nastanak hiperglikemije u trudnica pripisuje se pojačanoj inzulinskoj rezistenciji koja se stvara u drugom djelu trudnoće pod utjecajem prodijabetogenog djelovanja određenih hormona čija koncentracija raste kako trudnoća napreduje. Dijabetes koji se razvije pod takvim okolnostima naziva se gestacijski dijabetes i povlači se nakon trudnoće. Djeca rođena s masom većom od 4000 grama označavaju se kao makrosomna novorođenčad. Makrosomna djeca tijekom poroda često pretrpe porođajne traume kao što je distocija ramena. Također su nakon rođenja sklona razvoju hipoglikemije u prvih 24 sata nakon poroda, a to je opasno zbog mogućeg oštećenja mozga. Uz dijabetes vezane su brojne komplikacije u trudnoći koje mogu narušiti majčino zdravstveno stanje te dodatno ugroziti fetus. Najčešće komplikacije su hipertenzija i preeklampsija, dijabetička nefropatija, dijabetička retinopatija i veća sklonost infekcijama naročito urogenitalnog sustava. Kako bi se spriječili nepovoljni ishodi trudnoće s dijabetesom važno je što ranije postaviti dijagnozu i početi provoditi terapiju. Preporučeno je da sve trudnice između 24. i 32. tjedna trudnoće naprave oralni test za toleranciju na glukozu. U slučaju dijagnoze dijabetesa treba se odmah početi provoditi dijetetske mjere, te terapiju oralnim antidijabeticima i/ili inzulinom.

Keywords: dijabetes, gestacijski dijabetes, trudnoća

2. SUMMARY

TITLE: Diabetes in pregnancy

AUTHOR: Matija Štojs

In last 20 years the topic of diabetes in pregnancy has become more relevant than it used to be. For a long time, it has been known that pregnant women have a higher chance of giving birth to a macrosomic child and a higher incidence of birth trauma, but the pathophysiological mechanisms were unknown. Research has shown that maternal hyperglycemia leads to hyperglycemia in the fetus which influences a secretion of fetal insulin. The insulin stimulates an excessive fetal growth. The development of hyperglycemia in pregnant women is associated with an insulin resistance which occurs in the second half of pregnancy due to the activity of certain hormones whose concentration continuously grow till the end of a pregnancy. If diabetes occurs under this circumstance it is called a gestational diabetes and it withdraws after a pregnancy. The infants who weight more than 4000 grams are called macrosomic infants. Macrosomic newborns are at a higher risk of suffering birth trauma such as shoulder dystocia as well as a development of hypoglycemia in the first 24 hours which can be very dangerous due to a possibility of brain damage. Numerous complications are associated with diabetes in pregnancy. The most common complications of diabetes in pregnancy are hypertension and pre-eclampsia, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy and an increased tendency of infections, particularly urogenital infections. These complications can cause a huge burden on the health of a pregnant woman and can put the fetus in danger. It is important to establish the diagnosis of diabetes in pregnancy as soon as possible in order to prevent negative outcomes and complications. It is recommended that all pregnant women undergo an oral glucose tolerance test between 24 and 32 weeks of pregnancy. In case of diabetes, pregnant women should be advised to change their diet and the therapy with oral anti-diabetic drugs and/or insulin must be conducted.

Keywords: diabetes, gestational diabetes, pregnancy

3. UVOD

Šećerna bolest (dijabetes) kronični je poremećaj metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina koji je uzrokovan apsolutnim ili relativnim manjkom inzulina. Rezultat je šećerne bolesti hiperglikemija, odnosno povećanje koncentracije glukoze u krvi (GUK). Kronično stanje hiperglikemije dovodi do brojnih komplikacija koje se mogu očitovati oštećenjima i disfunkcijom organa. Najčešće su zahvaćeni srce i krvne žile, živci, oči i bubrezi (1).

Tradicionalno se šećerna bolest (Diabetes mellitus) dijeli u 2 kategorije prema etiološkom čimbeniku. To su šećerna bolest tipa 1 (*engl. DMT1, diabetes mellitus type 1*) i šećerna bolest tipa 2 (*engl. DMT2, diabetes mellitus type 2*). U ovom radu bit će prikazana i problematika vezana za poseban tip šećerne bolesti koja se javlja samo u trudnoći, a to je gestacijski dijabetes (GDM) (1, 2).

Gestacijski dijabetes poremećaj je metabolizma koji se prvi puta dijagnosticira u trudnoći. Definicija uključuje ranije neprepoznat dijabetes i poremećenu toleranciju glukoze (IGT). Njemački liječnik Bennewitz već je 1823. zapazio trudnicu sa simptomima dijabetesa kao što su povećana žeđ i glukozurija, a jedno o njezine djece na porođaju je težilo je gotovo 5,5 kilograma (3, 11). Studije o hiperglikemiji u trudnoći počele su se provoditi 1940-ih godina u SAD-u i Škotskoj u kojima se pokušalo povezati hiperglikemija u trudnoći s nepovoljnim ishodom za čedo i/ili trudnicu. Jorgen Pedersen je 1952. postavio hipotezu da majčina hiperglikemija dovodi do fetalne hiperglikemije (4). Time je stvorio temelje za razumijevanje patofiziologije hiperglikemije u trudnoći (4). Nedugo nakon toga provedena su brojna istraživanja i radovi na tu temu. Prava definicija hiperglikemije u trudnoći i nepovoljnog ishoda trudnoće postavljena je tek nedavno, u prvoj HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) studiji iz 2002. (4).

Postoje i ostali oblici šećerne bolesti koji se svrstavaju u posebne tipove, iznimno su rijetki i u ovom radu neće biti posebno obrađeni, već samo navedeni. Monogeni defekti beta stanica (MODY, *engl. maturity-onset diabetes of the young*), genetski defekti u inzulinskoj aktivnosti (crna akantoza), bolesti egzokrinog dijela gušterače (pankreatitis, cistična fibroza), endokrinopatije (tumori koji luče hormone koju djeluju kao antagonisti inzulina), šećerna bolest uzrokovana lijekovima (tijazidi,

beta blokatori, statini), šećerna bolest uzrokovana infekcijama (kongenitalna rubeola, mumps) (5).

4. EPIDEMIOLOGIJA DIJABETESA

Dijabetes u trudnoći određuje se po hiperglikemiji u trudnoći. Kada se misli na hiperglikemiju u trudnoći, taj pojam obuhvaća dijabetes tip 1, dijabetes tip 2 i gestacijski dijabetes. Naravno da svaki od njih ima zasebnu epidemiologiju, međutim vrlo je teško na svjetskoj razini rasporediti ta stanja u određene kategorije (2). Razlog tome leži u činjenici da ne postoji definirani pristup probiru i dijagnozi u svim zemljama svijeta (6). Uz to postoji velika varijabilnost u prevalenciji dijabetesa među različitim etničkim grupama. Najmanja je prevalencija u Africi (2,4%), a najveća u Europi i Sjevernoj Americi (7,9%) (11, 6).

4.1. Dijabetes tipa 1

Šećerna bolest tipa 1 kronična je autoimunosna bolest. Nastaje zbog autodestrukcije β -stanica Langerhansovih otočića u tkivu gušterače. Bolest napreduje do potpunog manjka inzulina te je u konačnici nezaobilazna nadomjesna terapija inzulinom koja je potrebna za preživljenje. Predispozicija za nastanak bolesti udružena je s genskim HLA-sustavom. Alele HLA-DR3 i DR4 ima 40% žena s dijabetesom tipa 1. Incidencija u svijetu kreće se od 1 do 50 slučajeva na 100 000. Incidencija žena s dijabetesom tipa 1 u Hrvatskoj je 1/1000, a to znači da godišnje rađa oko 50 bolesnica (2, 5).

4.2. Dijabetes tipa 2

Tip 2 najčešći je oblik šećerne bolesti u svijetu pa tako i kad je riječ o trudnicama. Nastaje polako zbog sve manje osjetljivosti tkiva na djelovanje inzulina. Budući da periferna tkiva trebaju veću koncentraciju inzulina za normalan ulazak glukoze u stanicu, dolazi do relativne slabosti β -stanica da odgovore na pojačanu potrebu za inzulinom. Neko vrijeme stanje se može regulirati hipertrofijom β -stanica, ali na kraju dolazi do potpunog iscrpljenja stanica te je za normalan život potrebna terapija egzogenim inzulinom. Bolest je često asipmtomatska i prolazi nedijagnosticirana. Zabrinjavajuća je činjenica da bolest počinje u sve mlađoj životnoj dobi pa čak i u djece. Procjenjuje se da je prevalencija dijabetesa tipa 2 u

Hrvatskoj oko 5%. Znajući da bolest ne uzrokuje ozbiljne simptome, pretpostavlja se da u trećine bolesnika ostaje nedijagnosticirana (1, 2, 5).

4.3. Gestacijski dijabetes

Trudnička šećerna bolest (GDM) dijabetes je koji se prvi puta dijagnosticira u trudnoći. Donedavno je definicija uključivala i prije neprepoznat dijabetes tipa 2 i poremećenu toleranciju glukoze. GDM nastaje u drugom tromjesečju trudnoće zbog inzulinske rezistencije. Procjenjuje se da je učestalost u Hrvatskoj oko 3% (2).

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) nedavno je donijela nove kriterije za bolju dijagnostiku GDM-a (6, 7). U tim se kriterijima razlikuju dva entiteta; dijabetes u trudnoći koji se smatra ozbiljnijim i ugrožavajućim stanjem, te gestacijski dijabetes, koji je definiran kao blaži oblik hiperglikemije u trudnoći (8).

Dijabetes u trudnoći zapravo je neprepoznat i nereguliran dijabetes tipa 2 (najčešće) te kao takav traje dulje. Mogućnost za razvoj kroničnih komplikacija kod majke je veća. Budući da je hiperglikemija neregulirana ona je postojala i u prvim danima i tjednima embrionalnog razvoja, kada može ostaviti dalekosežne posljedice. Neki rizični čimbenici za dijabetes u trudnoći jesu dob veća od 30 godina, pretilost ($ITM > 25 \text{ kg/m}^2$), prekomjerno dobivanje ne masi u trudnoći, obiteljska anamneza dijabetesa, GDM u prijašnjoj trudnoći, ranije rođeno dijete s kongenitalnim anomalijama, ranije rođeno makrosomno dijete ($> 4000 \text{ g}$), glukozurija (2).

U Hrvatskoj i u svijetu provodi se probir trudnica za dijabetes u trudnoći. Ciljano vrijeme probira je između 24. i 32. tjedna gestacije, odnosno u drugoj polovici trudnoće kada se razvija inzulinska rezistencija. (2) Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje uporabu testa opterećenja glukozom OGTT, (engl. Oral Glucose Tolerance test). Test opterećenja glukozom izvodi se tako da se uzorak krvi ispitanice uzme na početku testa dok je ispitanica natašte. Ispitanica zatim popije točno 75 grama glukoze otopljene u vodi, a uzorci krvi uzimaju se zatim točno 1 sat te 2 sata nakon uzimanja glukoze. Izmjerene vrijednosti zatim se analiziraju. (6) Više o postavljanju dijagnoze bit će prikazao u poglavlju o sekundarnoj prevenciji GDM u 10. poglavlju.

Iako je SZO izdala smjernice za način probira i dijagnostike GDM, ne prihvaćaju sve države te prijedloge. Upravo iz tog razloga gotovo je nemoguće procijeniti prevalenciju GDM u svijetu. Kriteriji za dijagnozu veoma su različiti.

Rezultat toga je podatak iz istraživanja provedenog 2014. među dijabetozima i opstetričarima u 173 države koji upućuje da je prevalencija GDM-a od manje od 1% u Njemačkoj do čak 28% u Nepal (8).

5. METABOLIZAM U FIZIOLOŠKOJ TRUDNOĆI

Trudnoća je posebno stanje organizma tijekom kojeg žena doživljava niz fizioloških, ali i psiholoških promjena koje omogućuju prilagodbu njezina organizma za rast i razvoj djeteta, prilagodbu za porođaj, tijek porođaja i dojenje. Poznat je obrazac promjena i njihov slijed od začeća do kraja trudnoće. Gotovo sve su prilagodbe reverzibilne i prolaze tijekom babinja.

Tijekom trudnoće sve je podređeno rastu i razvoju fetusa tako da su metabolički putevi glavnih biomolekula djelomično izmijenjeni i pod utjecajem su hormonalnih promjena te nisu isti u svakoj fazi trudnoće.

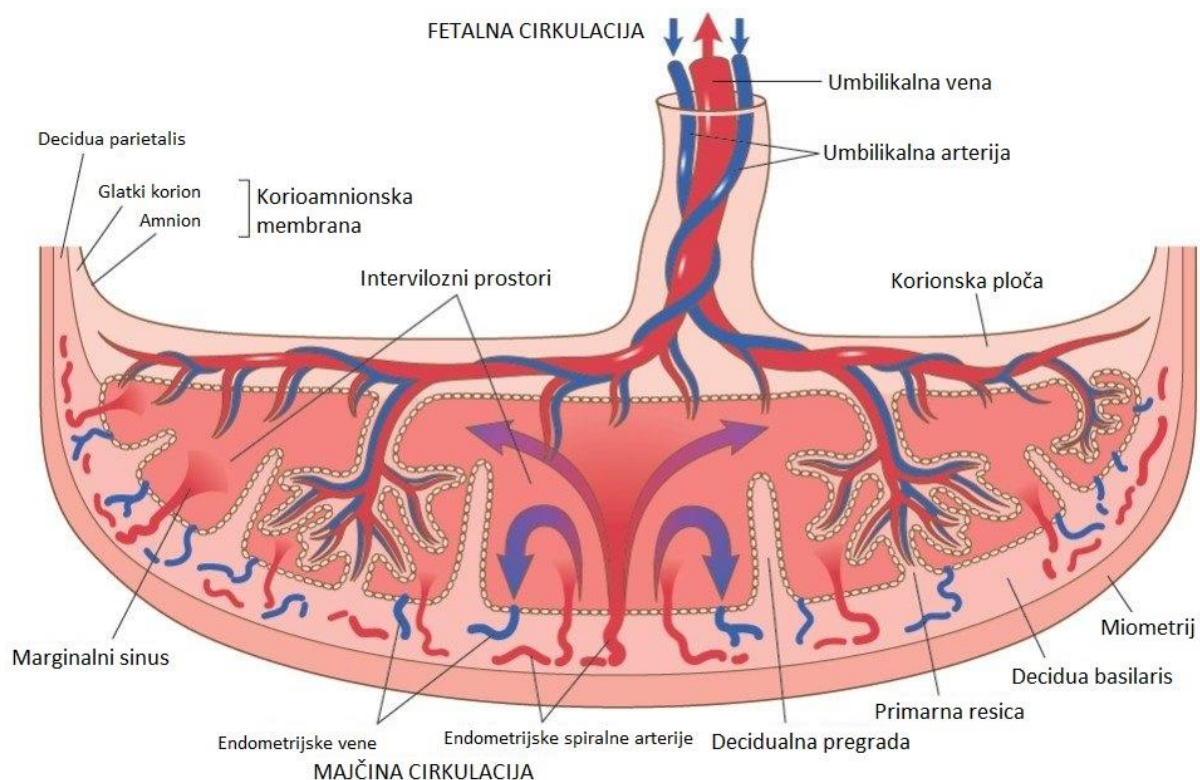
5.1. Početak izmjene tvari i razvoj placente

Ne može se raspravljati o metabolizmu ugljikohidrata (glukoze), aminokiselina i lipida ako se ne spomene način izmjene tvari između majke i fetusa. Tijekom prvih osam tjedana gestacije embrio se hrani difuzijom kroz trofoblast. Naime, u vrijeme implantacije, koja se zbiva između petog i šestog dana od oplodnje, maternica je u svojoj sekrecijskoj fazi. To znači da su stanice žljezdanog epitela endometrija promijenjene. Pune su vakuola i granula glikogena, bjelančevina i lipida koje služe za najraniju opskrbu blastociste hranjivim tvarima. Prehrana ploda tim se načinom bar donekle odvija i sljedećih osam tjedana (9, 10).

Kontakt endometrija s blastocistom ostvaruje se preko citokina, glikoproteina i peptida. Oni djeluju putem lokalnih signala autokrino i parakrino. Uključuju CSF1 (colony stimulating factor 1), LIF (leukemia inhibiting factor) i IL-1 (interleukin 1) tri su citokina bez kojih bi ljudska implantacija bila nemoguća (2).

Nakon implantacije trofoblast se dalje diferencira u citotrofoblast i sinciotrofoblast. Sinciotrofoblast je odgovoran za dublju invaziju fetusa u endometrij. Prodiranje trofoblasta u tkivo endometrija regulirano je različitim enzimima, citokinima i glikoproteinima. Prva invazija odsječaka spiralnih arterija nastupa između 6. - 8. tjedna gestacije, a drugi val oko 16. tjedna. Središnju ulogu u procesu spajanja trofoblasta i odsječaka spiralnih arterija ima decidua. Ona je zapravo hormonski promijenjena sluznica endometrija i regulira debljinu infiltracije trofoblasta (9).

Endovaskularno prodiranje sinciotrofoblasta uzrokuje oštećenje spiralnih arterija i oslobađa krv u intervilozne prostore koji su ispunjeni majčinom krvlju. Volumen krvi u zreloj placenti je oko 150 mL koja se izmijeni tri do četiri puta u minuti (9). Stanice trofoblasta stvaraju još više nastavaka koje tvore resice posteljice. S fetalne strane u resice urastaju fetalne kapilare. Promatranjem građe resica u zreloj placenti uočeno je nekoliko struktura koje čine placentalnu barijeru, koja dijeli dva optoka krvi. Gledajući od interviloznog prostora prema fetalnoj strani to su: sinciotrofoblast, sloj citotrofoblasta, vezivno tkivo resice i endotel fetalnih krvnih žila. Kako trudnoća napreduje tako placentalna membrana postaje sve tanja ($20\text{ }\mu\text{m}$ – $5\text{ }\mu\text{m}$). Smanjuje se količina veziva u resici kao i količina citotrofoblasta te endotel žila dolazi u bliski kontakt sa sinciotrofoblastom. Time se izmjenjena tvari znatno poveća (9, 10). Shema zrele placente prikazana je na slici 1.



Slika 1. Shematski prikaz zrele posteljice. Prilagođeno prema izvornoj slici: newhacks.info (25).

Izostanak invazije ili plitka invazija trofoblasta u decidualne odsječke spiralnih arterija dovodi do interviloznog prostora malog volumena i u etiološkoj je vezi s intrauterinim zastojem u djetetovu rastu te može rezultirati spontanim pobačajima. Presnažno prodiranje može dovesti do stanja prirasle placente (placenta accreta) ili prorasle placente (placenta percreta) (2).

5.2. Placenta kao endokrini organ

Posteljica ima veliki kapacitet za stvaranje estrogena i cijela je trudnoća hiperestrogensko stanje. Put kojim se estrogesintetizira malo je drukčiji nego u jajnicima. Posteljični se estrogeni stvaraju od prekursora sulfata C19 steroida fetalne nadbubrežne žlijezde. Dehidroizoandrosteron, androstendion i testosteron u posteljici pregrađuju se u estriol i estradiol uz formiranje aromatskog prstena u okviru steroidne jezgre (2).

Progesteron je važan hormon koji održava trudnoću. Njihova sinteza progresivno se povećava tijekom trudnoće i djeluje na opuštanje glatkih mišića maternice te također uzrokuje atoniju gastrointestinalnog i urinarnog trakta. Tijekom prvih 7 – 10 tjedana sintetizira se u žutom tijelu, a zatim pretežito u posteljici iz majčinog kolesterola koji se transportira lipoproteinima male gustoće (LDL, engl. low density lipoproteins). Hidrolizom LDL-kolesterola oslobađaju se esencijalne aminokiseline, a hidrolizom kolesterola oslobađaju se slobodne masne kiseline. Biokonverzija ovisi o LDL-receptorima na trofoblastu. Produkti dolaze direktno u intervilozni prostor te su dostupni fetusu (2, 11).

Humani korionski gonadotropin (hCG) može se u plazmi trudnice identificirati već od 8 do 10 dana nakon ovulacije (LH-skoka). Smatra se da hCG ulazi u majčinu krv u trenutku invazije trofoblasta. Najvažnija je uloga hCG podržavanje žutog tijela u proizvodnji progesterona (2).

Humani placentalni laktogen (hPL) po svom je biološkom djelovanju sličan hormonu rasta. Smatra se da je čimbenik rasta za fetus i posteljicu. U serumu ga je moguće identificirati 3 tjedna od oplodnje i koncentracija mu se povećava proporcionalno masi posteljice. Sinteza hPL nije ograničena samo na posteljicu, no u trudnoći je važan hormon jer utječe na metabolizam ugljikohidrata i lipida. Stimulira lipolizu i povećanje koncentracije cirkulirajućih slobodnih masnih kiselina. Ima

anatagonističko djelovanje inzulinu što dovodi do povećanog lučenja majčinog inzulina i posljedične inzulinske rezistencije (2).

5.3. Metabolizam ugljikohidrata

Fetusu kao glavni izvor hrane služi glukoza. Glukoza kroz placentu prolazi procesom olakšane difuzije. Posebni membranski transportni sustavi ne koriste se energijom i ne mogu svladati koncentracijski gradijent, ali veoma ubrzavaju prijenos. Regulator količinskog prijenosa glukoze je fetusova potrošnja koja dobro korelira s brojem membranskih nosača posebno GLUT1 na sinciciotrofoblastu. Fetus ne sintetizira samostalno glukozu, ali je upotrebljava kao glavni supstrat oksidativnog metabolizma. To dovodi do toga da je koncentracija glukoze u krvi fetusa ista ili čak i manja nego koncentracija glukoze u krvi majke što dodatno potiče prijenos glukoze (11).

Razina glukoze u krvi regulirana je hormonima. Inzulin je hormon koji djeluje preko inzulinskog receptora na membrani stanice. Djeluje antidijabetogeno i snižava koncentraciju glukoze u krvi. Aktivacijom receptora zbiva se kaskada staničnih reakcija fosforilacije, kao i prijenosa membranskih transportera za glukozu iz unutrašnjosti stanice u vanjsku membranu, te se tako olakšava ulazak glukoze u stanicu (10). Hormoni kao što su glukagon, adrenalin, kortizol, hormon rasta i hPL djeluju dijabetogeno i različitim mehanizmima koncentraciju glukoze u krvi. Oni, između ostalog, interferiraju ili sa samim lučenjem inzulina ili ometaju vezanje inzulina na inzulinski receptor i tako pospješuju inzulinsku rezistenciju (2,11).

U ranoj su trudnoći tolerancija glukoze i inzulinska osjetljivost normalne ili čak veće od uobičajenog (2). No u trećem trimestru razvija se inzulinska rezistencija. Primijećena je povećana koncentracija inzulina u krvi postprandijalno, ali i natašte. To se dovodi u vezu s rastom placente jer se također povećava koncentracija hPL-a u krvi majke koji može ometati prijenos glukoze u tkiva (11, 12).

Tijekom kasne trudnoće majka može razviti hipoglikemiju iako je intenzitet glukoneogeneze povećan (12). Zanimljivo je da se glukoneogeneza u kasnoj trudnoći ne odvija klasičnim putem iz piruvata ili alanina, nego preko glicerola i produkata oksidacije masnih kiselina (13). Vjerojatan je razlog tome povećan anabolizam i skladištenje masti u prvom djelu trudnoće kao i porast koncentracije hPL koji potiče lipolizu. Unatoč pojačanoj glukoneogenezi i inzulinskoj rezistenciji

koja dovodi do smanjenog iskorištavanja glukoze u majčinu tkivu, može se javiti hipoglikemija. To je rezultat pojačanog prijenosa glukoze kroz placentu (11).

5.4. Metabolizam proteina i aminokiselina

Ovisno o veličini molekule, prijenos kroz placentu odvija se na dva načina. Molekule velike molekulske mase kao što su proteini prolaze kroz placentu mehanizmom endocitoze posredovane receptorima koji se nalaze na sinciciotrofoblastu. Jedna od najvažnijih molekula koja tako prolazi je imunoglobulin IgG. On se ne metabolizira u stanicama trofoblasta, već intaktan dospijeva u fetalnu cirkulaciju. IgG počinje prelaziti iz krvi majke u fetalni krvotok oko 14. tjedna gestacije, a u terminu poroda koncentracije majčinog IgG-a u krvi fetusa veće su no u krvi majke. Još neke od molekula koje prelaze endocitozom jesu transferin i apotransferin (2, 9).

Zanimljivo je da na trofoblastu postoje i razni receptori za inzulin. Međutim, posteljino tkivo sadržava učinkovite enzime koji razgrađuju inzulin na površini i u unutrašnjosti stanice. Smatra se da majčin inzulin nema nikakvu ulogu u regulaciji prijenosa glukoze i aminokiselina fetusu. Isto tako razina glukoze u krvi fetusa potpuno ovisi o sintezi inzulina iz β -stanica gušterače fetusa (11).

Prijenos molekula manje molekulske mase kao što su aminokiseline zbiva se aktivnim transportom putem membranskih nosača koji za svoj rad troše energiju. Slično kao i za IgG, koncentracija aminokiselina u krvi fetusa potkraj trudnoće veća je nego u krvi majke (2).

Za razliku od skladištenja lipida u ranoj trudnoći, nema dokaza da majčino tijelo sprema zalihi proteina u prvom trimestru (11). Tijekom trudnoće primijećena je pozitivna bilanca dušika koja se od 20. do 40. tjedna povećava. Razlog tome je retencija dušika u majčinu tijelu zbog smanjene sinteze ureje te odlaganje proteina u majčina tkiva u kasnijoj trudnoći. Iako postoji pozitivna bilanca dušika, i za očekivati je da će se u krvi trudnice naći povećana koncentracija aminokiselina, trudnoća je stanje hipoaminoacidemije. Ono posebno dolazi do izražaja tijekom rane trudnoće i u gladovanju te se nastavlja tijekom cijele trudnoće (13). Na eksperimentalnom modelu na štakorima prikazano je da gladovanje od 24 sata izaziva značajno smanjenje koncentracije aminokiselina u krvi trudne ženke dok je koncentracija aminokiselina u krvi fetusa gotovo nepromijenjena. Razlog tome je aktivni prijenos aminokiselina iz majčine krvi u fetalnu cirkulaciju preko placente (11).

5.5. Metabolizam lipida

Prva polovica trudnoće opće je anaboličko stanje tijekom kojeg raste uzimanje hrane i skladištenja zaliha. Tijelo trudne žene gomila oko 3,5 kg masti (oko 80 000 kalorija) kako bi u kasnijoj fazi trudnoće moglo podmiriti nutritivne potrebe fetusa. Zbog veće osjetljivosti masnog tkiva na inzulin, uz već spomenutu polifagiju, pojačava se sinteza lipida. Inzulin zajedno s estrogenom i progesteronom potiče skladištenje lipida u adipocite (2).

Također je u prvoj polovici trudnoće povećana aktivnost lipoprotein-lipaze koja katalizira hidrolizu triacilglicerola (TAG) iz lipoproteina vrlo velike gustoće (VLDL, very low density lipoproteins) na slobodne masne kiseline. Nakon prvih 10 tjedana trudnoće koncentracije triacilglicerola u serumu trudnica su oko 20% veće nego u žena koje nisu trudne, a do termina dosežu vrijednosti i do 3 puta veće nego u žena koje nisu trudne. Koncentracija ostalih lipida kao što su fosfolipidi, kolesterol i masne kiseline također se povećava tijekom trudnoće, ali promjene su manje nego za triacilglicerole.

U trećem trimestru gestacije dolazi do smanjenja aktivnosti lipoprotein-lipaze, što je odraz inzulinske rezistencije, te se smanjuje hidroliza lipoproteina i skladištenje lipida u adipocite. U isto vrijeme dolazi do aktivacije enzima za lipolizu uskladištenog masnog tkiva, koja je posebno izražena u gladovanju. Smatra se da je glavni uzrok tome hPL. Važnu ulogu imaju i kortizol, kateholamini i glukagon (11).

Samostalni prolazak neesterificiranih masnih kiselina (NEFA, engl. Non-esterified Fatty Acids) i glicerola kroz placentu nije kvantitativno dovoljan za normalan rast fetusa. Zbog toga postoje zaobilazni putevi iskorištavanja tih supstrata. U majčinoj jetri NEFA se konvertiraju u acil-S-Co-A, a glicerol u glicerol-3-fosfat koji djelomično služi i za reesterifikaciju u TAG. Oni se zajedno otpuštaju u cirkulaciju u sastavu VLDL-a uz poticaj estrogena. Dospjevši u intervilozni prostor, VLDL prolazi placentu endocitozom posredovanom receptorima te se ispušta u fetalnu krv. Glicerol također služi za majčinu glukoneogenezu, a masne se kiseline putem β -oksidacije razgrađuju do acetil-S-CoA i dalje do ketonskih tijela. Ona lako prolaze kroz placentu tako da su koncentracije u majčinoj krvi jednake koncentraciji u tkivu djeteta. Ona djetetu služe i kao izvor energije, ali i kao prekursor za sintezu lipida koji su važan sastojak mozga (11).

Za normalan fetalni rast u posljednjem trimestru trudnoće iznimno su važni pravilan redoslijed i regulacija zbivanja koja nastupaju rano u trudnoći. Cilj je skladištenja masnog tkiva da u kasnijoj fazi trudnoće, kada fetusu možda neće biti dovoljna samo energija iz glukoze, opskrbi plod dovoljnom količinom energije.

6. METABOLIZAM U TRUDNOĆI S DIJABETESOM

Trudnoća je samo po sebi stanje izmijenjenog metabolizma mnogih biomolekula. Da bi svi ti fiziološki mehanizmi bili učinkoviti i odvijali se svojim tijekom organizam žene mora biti zdrav. Bilo koje stanje koje dovodi do endokrinološkog disbalansa imat će posljedice na prilagodbu žene na trudnoću i njezina ishoda.

Govoreći o dijabetesu mora se imati u vidu da neće svaki oblik dijabetesa nositi sa sobom identične patofiziološke obrasce. Žena može ostati trudna i kad je već razvila šećernu bolest. Isto tako može bolovati od dijabetesa koji još nije prepoznat. Međutim, može se i razviti kao neodgovarajući odgovor na trudnoću. Važno je prepoznati koliko dugo dijabetes traje te je li provedena terapija (2).

6.1. Hiperglikemija tijekom oplodnje, implantacije i embrionalnog razvoja

Stanje hiperglikemije u ovom razdoblju može se očekivati kod žena koje boluju od dijabetesa tipa 1 i tipa 2, ali nisu na terapiji ili bolest nije prepoznata. Hiperglikemije u prvom trimestru trudnoće neće biti u bolesnica koje boluju od GDM-a.

Samo po sebi stanje hiperglikemije izaziva upalno stanje u organizmu pa tako i intrauterino. To stanje nalikuje na djelovanje intrauterinog uložka. U razdoblju kada je maternica spremna za implantaciju blastociste njen je epitel prožet upalnim stanicama, limfocitima i makrofazima koji zajedno sa svojim medijatorima, među kojima je najpoznatiji TNF- α , stvaraju okoliš na koji se oplođena jajna stanica ne može prihvatiti. To je razlog učestalijim spontanim pobačajima posebice ako je glikirani hemoglobin u prvom tromjesečju veći od 12% (2).

Primijećeno je znatno odstupanje u razvoju placente ako dođe do implantacije. Invazija trofoblasta u deciduu maternice i razgradnja medije i elastike spiralnih arterija je promijenjeno. Time su i intervilozni prostori mnogo manji. Resice poprimaju veće dimenzije i drugačiji izgled. Promjene se dešavaju na sinciciotrofoblastu, citotrofoblastu, u stromi resice i na bazalnoj membrani fetalnih žila. Sinciciotrofoblast postaje deblji, a citotrofoblast gušći. Povećana je gustoća stromalnih fibroblasta u resici kao i broj makrofaga. Bazalne su membrane fetalnih žila zadebljane, a njihov je lumen smanjen. Sve to dovodi do veće udaljenosti između majčine krvi i krvi fetusa. Od normalnih 20 μm , debljina fetoplacentalne

barijere može iznositi i više od 100 μm . To je jedan od mogućih uzroka preeklampsije, intrauterinog zaostajanja u rastu i fetalne hipoksije (2, 11, 12).

Embrionalni razvoj obuhvaća razdoblje organogeneze, prvih 8 tjedana gestacije (9). Hiperglikemija u tom razdoblju korelira s nastankom kongenitalnih malformacija. Trudnice oboljele od dijabetesa s lošom kontrolom glikemije u prvih 8 tjedana trudnoće imaju učestalost kongenitalnih malformacija u djece do 20%. Najučestalije su malformacije srca i krvnih žila i središnjeg živčanog sustava (defekt neuralne cijevi). Majčina hiperglikemija ima teratogeni učinak. Patognomonična je malformacija za dijabetes agenezija lumbosakralne kralježnice, s najtežom kliničkom slikom sirenomelijom. Sirenomelija označava fuziju donjih udova, tako da tijelo izgleda kao sirena, a uz to postoje genitourinarne i gastrointestinalne malformacije (9, 2). Glukoza, β -hidroksi-maslačna kiselina i sorbitol imaju negativni utjecaj na fetalni rast. Nakupljanje sorbitola smanjuje koncentraciju arahidonske kiseline, prostaglandina i mioinozitola koji su bitni čimbenici za rani razvoj. Hiperglikemija također dovodi do nastanka slobodnih radikala u tkivu embrija i time do oksidativnog stresa (2).

Iz navedenog je vidljivo da je sva patologija nastala u prvih 12 tjedana gestacije, zapravo manifestacija neadekvatne invazije blastociste u endometrij, kao i nedostatne početne diferencijacije placente.

6.2. Hiperglikemija u drugoj polovici trudnoće

U drugoj polovici fetalnog razvoja povećanu razinu glukoze u krvi može izazvati dijabetes tipa 2 u bolesnica kod kojih terapija nije pojačana, a može se razviti i trudnička šećerna bolest (GDM). Etiologija same hiperglikemije vrlo je slična. Uz fiziološki razvoj inzulinske rezistencije u drugoj polovici trudnoće, koja je posredovana hPL-om, kateholaminima, kortizolom i glukagonom, u ovom se slučaju još javlja disfunkcija β -stanica gušterače. Samo stanje trudnoće ima dijabetogeni učinak. Istraživanje provedeno na genetički modificiranim miševima pokazalo je da velika koncentracija progesterona može oštetiti β -stanice (11). Hiperlipidemija, hiperkolesterolemija i povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina u krvi mogu također dovesti do disfunkcije pankreasnih otočića i nesposobnosti za lučenje inzulina. Uz sve to gotovo sav inzulin koji dopiye u intervilozni prostor bude razgrađen snažnim enzimima sinciocitotrofoblasta (11).

U prvoj polovici trudnoće povećan unos hrane kod nekih žena može dovesti do hiperplazije β -stanica i dovesti do njihovog prijevremenog iscrpljenja (2). U istraživanju koje je provedeno 2012. godine na Sveučilištu u Clevelandu pokazalo se da je dobitak na masi u prva 24 tjedna trudnoće u žena koje su razvile GDM statistički značajan u usporedbi s onima koje nisu razvile GDM, te su zaključili da vjerojatno postoji genetički čimbenik rizika za razvoj GDM (14).

6.3. Metabolizam ugljikohidrata

U GDM postoji relativni manjak inzulina koji dovodi do hiperglikemije. Na stanicama tkiva majke, posebice na stanicama skeletnih mišića, smanjuje se broj receptora za inzulin i to još više potiče hiperglikemiju. Budući da se transport glukoze kroz placentu odvija mehanizmom olakšane difuzije i prati koncentracijski gradijent, rezultat je pojačani prijelaz glukoze u fetus (2, 9, 10). Posljedično tome u djetetu će se razviti hiperinzulinemija zbog hiperplazije β -stanica pankreasa fetusa. U fetalno je doba inzulin jedan od glavnih faktora rasta tako da će hiperinzulinemija poticati ekspresiju gena, sintezu proteina i fetalni rast. To će dovesti do makrosomije, a može sa sobom nositi komplikacije vezane uz porod velikog djeteta. Nakon rođenja, kada prestane opskrba djeteta krvi preko žila pupkovine, može se razviti hipoglikemija koja može prouzročiti oštećenja mozga. Stoga se u prvim satima nakon rođenja makrosomna djeteta mora pratiti koncentracija glukoze u krvi i ako je niska mora se dati otopina glukoze (2).

6.4. Metabolizam proteina i aminokiselina

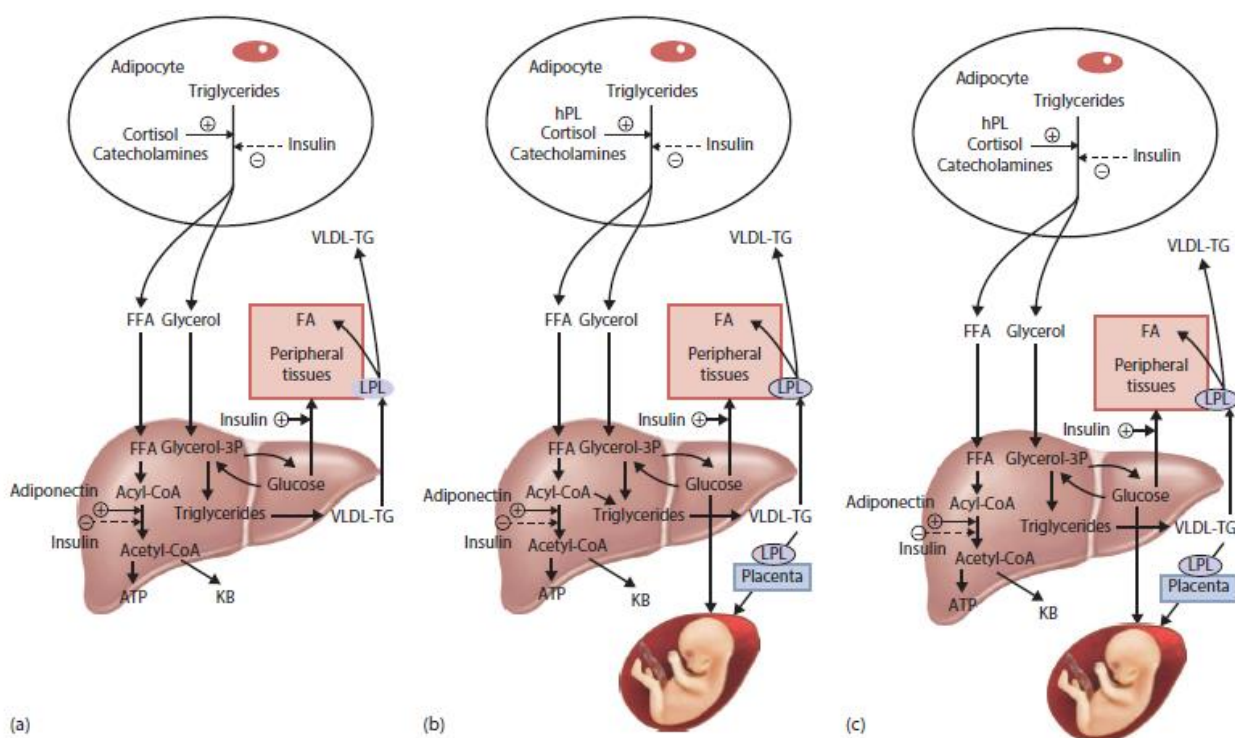
Tijekom hiperglikemije u krvi fetusa se može naći veća koncentracija aminokiselina nego u fiziološkoj trudnoći. Istraživanja u *in vitro* uvjetima su pokazala da u placenti kod dijabetičkih trudnoća postoji veća aktivnost transportnih sustava za neutralne aminokiseline, kao što su serin, alanin, glutamin i leucin, no ne mogu se sa sigurnošću dokazati *in vivo*. Dokazano je da leucin potiče gušteraču fetusa na lučenje inzulina te indirektno potiče ubrzani fetalni rast (11).

6.5. Metabolizam lipida

U krvi trudnica sa GDM izmjerene su koncentracije triacilglicerola i kolesterola mnogo veće nego u zdravih trudnica. Povećane koncentracije triacilglicerola i kolesterola u krvi majke mogu imati također značajnu ulogu u razvoju fetalne makrosomije. To stanje hiperlipidemije nastaje s jedne strane zbog snažne inzulinske rezistencije, a s druge strane zbog poticaja hPL-a, kortizola i kateholamina na pojačanu lipolizu (2). Povećane razine triacilglicerola imaju kao posljedicu promijenjenu strukturu LDL-a podložnu oksidaciji. Povećane razine triacilglicerola, kolesterola, glukoze i progesterona na molekulu LDL-a djeluju oksidativno. Međutim u stanju trudnoće također je povećana koncentracija vitamina E i estradiola koji djeluju kao antioksidansi. U fiziološkoj trudnoći, kako trudnoća napreduje tako se smanjuje oksidacija LDL-a, što je objašnjeno povećanjem koncentracije estradiola (11).

U nereguliranoj i povećanoj hiperlipidemiji antioksidansi nisu dovoljni da zaustave proces i dolazi do oksidacije LDL-a. Istraživanje je pokazalo da u kulturi stanica humanog placentalnog trofoblasta i makrofaga oksidacija LDL-a djeluje citotoksično. Ako se oksidacija LDL-a dogodi za vrijeme trudnoće može oštetiti placentu. Takvo oštećenje može značajno narušiti kapacitet placente za transport nutrijenata i izmjenu plinova. Razaranje homeostaze placente kao rezultat može imati zastoj u rastu fetusa. Oštećeno tkivo placente u majčinu krv otpušta toksične tvari za koje se vjeruje da mogu pogodovati razvoju preeklampsije i eklampsije (2, 11).

Nakon oksidacije LDL-a kolesterol koji se oslobodio ne ulazi u fiziološki metabolizam prema sintezi steroidnih hormona i posljedično nastaje nedostatak hormona. Daljnja oksidacija dovodi do oštećenja žila placente i to dodatno narušava protok i izmjenu tvari i plinova (11). Na slici 2 prikazan je intermedijarni metabolizam u žena koje nisu trudne u usporedbi sa trudnicama i trudnicama sa GDM.

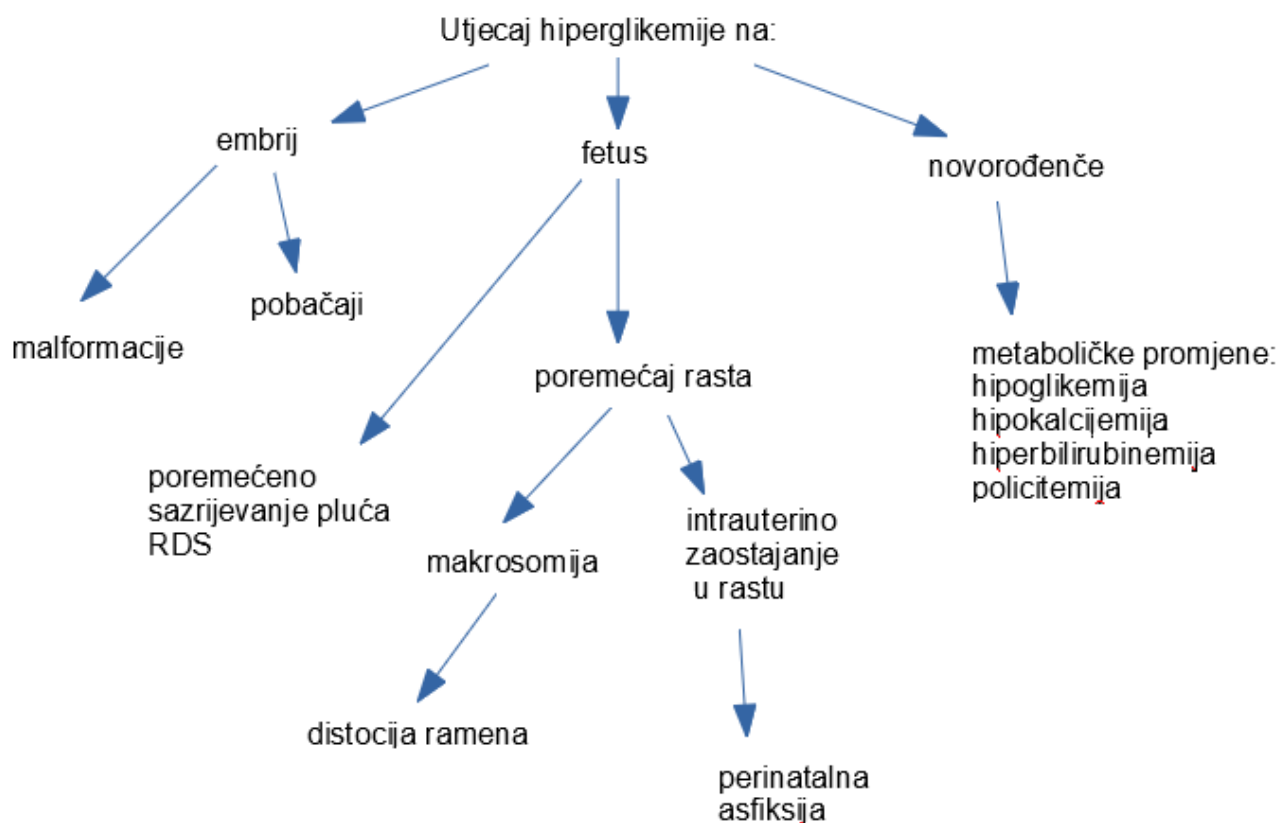


Slika 2. Intermedijarni metabolizam u žena koje nisu trudne (a), u zdravih trudnica (b), u trudnica s GDM (c): Preuzeto iz Hod M, Jovanovic LG, Di Renzo GC, C, De Leiva A, Langer O, CRS Press 2016. (11)

Promijenjeni metabolički putevi u trudnoći s dijabetesom mogu kao posljedicu imati pretjerani rast fetusa. Međutim hiperglikemija, indirektno putem metabolizma lipida, može također utjecati na oslabljen rast i razvoj ploda oštećenjem placente.

7. UTJECAJ MAJČINE HIPERGLIKEMIJE NA RAST FETUSA

Iskustveno je nedvojbeno primijećeno da je vjerojatnost razvoja komplikacija u dijabetičkih trudnoća mnogo veća nego u zdravih trudnica. Slika 3 prikazuje utjecaj hiperglikemije tijekom stadija razvoja ploda. Kao što već znamo, majčina hiperglikemija dovodi do fetalne hiperglikemije (3, 11). Obzirom da placenta ne dopušta prelazak majčinog inzulina u fetalnu krv ni obrnuto, β -stanice gušterače fetusa stimulirane su na veću proizvodnju inzulina koja će dovesti do hipertrofije i hiperplazije. Kako je inzulin u fetalno doba jedan do glavnih faktora rasta doći će do prekomjernog rasta fetusa, pojačane lipogeneze, visceromegalije i tipičnog kušinkoidnog izgleda novorođenčeta (2).



Slika 3. Utjecaj hiperglikemije na plod ovisno o trenutku početne izloženosti. Prilagođeno prema izvornoj slici: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, 2009. (2)

Porođajna masa novorođenčeta važna je u dijagnostici poremećaja majčina metabolizma ugljikohidrata. Novorođenčad čija je masa iznad 90. percentile treba evidentirati i to je nerijetko prvi znak majčina dijabetesa. Makrosomno je

novorođenče mase 4000 grama ili više. Učestalost rađanja makrosomnog djeteta u Hrvatskoj je oko 10 %. Rađanje makrosomnoga djeteta udruženo je s dobi majke (> 35 godina), multiparitetom, ranijim rađanjem makrosomnog djeteta, prenesenošću i adipoznošću majke i prekomjernim porastom mase majke u trudnoći (prva 24 tjedna) (2, 14).

Nakon rođenja djeteta prestaje opskrba velikom količinom glukoze koja je dolazila iz majčine krvi preko placente. U isto vrijeme stanice gušterače novorođenčeta proizvode veliku količinu inzulina. Budući da jetra tek rođenog djeteta nema mogućnost glukoneogeneze (10), a nema egzogenog dovođenja glukoze, nastaje apsolutna ili relativna hipoglikemija. Količine već postojećeg inzulina snažno potiču ulazak glukoze u stanice, a s glukozom ulazi i kalij, vrlo važan elektrolit. U prvim satima nakon rođenja makrosomnog djeteta može se zabilježiti smanjena koncentracija glukoze i kalija u krvi. Hipoglikemija može ostaviti trajna neurološka oštećenja u središnjem živčanom sustavu ako se na vrijeme ne prepozna. Hipokalijemija može interferirati s radom srca djeteta te dovesti do malignih aritmija (2, 15).

Da bi se utvrdila razina hiperinzulinemije u djetetovoj krvi potrebno je izmjeriti koncentraciju inzulina u krvi. Međutim, problem je što inzulin kao peptidni hormon izlučen iz gušterače cirkulira potpuno nezvan za proteine plazme. Vrijeme poluživota u plazmi mu je samo oko 6 minuta pa je za 10 do 15 minuta gotovo sav odstranjen. Tijekom sinteze u β -stanicama inzulin se sintetizira u obliku prekursora, proinzulina. Proinzulin se sastoji od jednog lanca koji se u Golgijevom aparatu formira tako da 2 disulfidne veze povezuju dijelove lanca. Proteolitički se odcjepuje dio lanca, tzv. C-peptid, dok preostali, hormonski aktivni dio inzulina čine dva lanca, A i B, povezana disulfidnim vezama. Inzulin i C-peptid izlučuju se iz gušterače u ekvimolarnim količinama. C-peptid nema inzulinskog djelovanja, međutim ostaje u plazmi znatno dulje nego inzulin. Korištenjem osjetljivih radio-imunoloških metoda, može se neposredno odrediti koliko se endogenog inzulina sintetizira (10). U slučaju novorođenčeta, količina C-peptida može se odrediti iz uzora krvi pupkovine uzetog pri porodu (4).

Mnogo je istraživanja provedeno na temu hiperglikemije i dijabetesa u trudnoći. Većina tih istraživanja u centru razmatranja imale su fetus i njegov rast i

razvoj, porođaj djeteta, komplikacije poroda i život u prvim danima i godinama djetetova života.

7.1. HAPO istraživanje (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) (4)

HAPO studija vjerojatno je najpoznatija i najveća studija provedena na temu hiperglikemije u trudnoći. Prvo istraživanje provedeno je 2002. godine, a 6 godina kasnije, provedeno je u još većem opsegu. Cilj je istraživanja bio pronaći granicu glikemije kod koje dolazi do neželjenih učinaka na ishod trudnoće. Sudjelovalo je 25 505 žena iz 9 zemalja. Trudnice su podvrgnute OGTT-u u razdoblju između 24. i 32. tjedna gestacije. Iz istraživanja su isključene žene kojima je dijagnosticiran umjeren GDM, one su natašte imale koncentraciju glukoze veću od 5,8 mmol/L i 2 sata nakon oralnog uzimanja glukoze koncentraciju u krvi veću do 11,1 mmol/L. Također su isključene ako je OGTT proveden izvan HAPO studije te ako nisu mogle dati relevantne informacije. Blizanačke trudnoće također su isključene.

Primarni ishodi koji su promatrani su porođajna masa iznad 90. percentile (makrosomija, >4000 grama), provođenje elektivnog carskog reza, klinički dijagnosticirana neonatalna hipoglikemija, razina C-peptida u krvi pupkovine veća od 90. percentile.

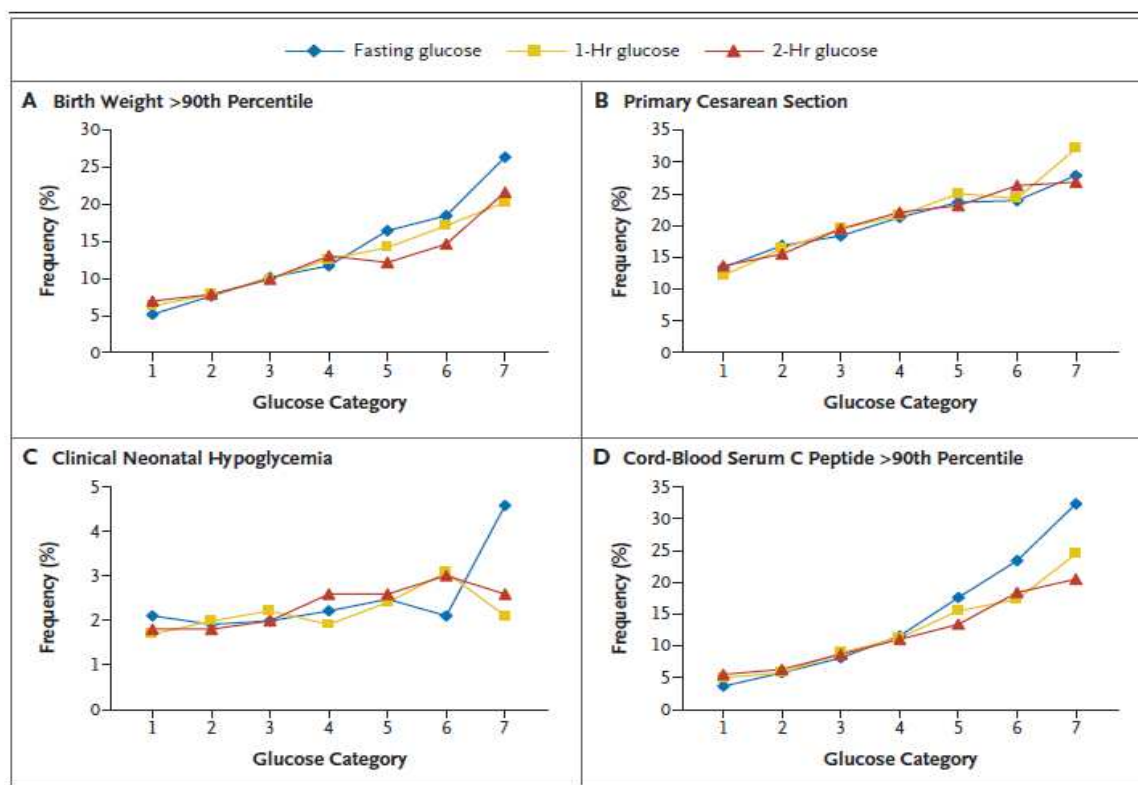
Sekundari su ishodi porod prije 37. tjedna gestacije, distocija ramena ili neka druga ozljeda pri porodu, potreba za neonatalnom intenzivnom njegom, hiperbilirubinemija i preeklampsija.

Nakon što su isključene sve ispitanice koje nisu zadovoljavale kriterije HAPO istraživanja ostalo je 23 316 trudnica, njihovi podaci i mjerenja. Zabilježeno je 14 slučajeva eklampsije i 321 slučaj većih kongenitalnih malformacija. Umrlo je 130 novorođenčadi, a to je 5.6 na 1000.

Ispitanice su podijeljene u 7 skupina ovisno o razini glikemije (Tablica 1). Skupina 1 služila je kao referentna vrijednost kojoj se teži. Na slici 4 grafički su prikazani rezultati istraživanja učestalosti primarnih ishoda trudnoće u ovisnosti o razini glikemije kroz 7 skupina.

Tablica 1. Prikaz podjele ispitanica u grupe po određenim kriterijima u HAPO istraživanju (4).

	Natašte	Nakon 1 sat	Nakon 2 sata
Skupna 1	< 4,2 mmol/L	< 5,8 mmol/L	> 5,0 mmol/L
Skupina 2	4,2 – 4,4 mmol/L	5,9 – 7,3 mmol/L	5,1 – 6,0 mmol/L
Skupina 3	4,5 – 4,7 mmol/L	7,4 – 8,6 mmol/L	6,1 – 6,9 mmol/L
Skupina 4	4,8 – 4,9 mmol/L	8,7 – 9,5 mmol/L	7,0 – 7,7 mmol/L
Skupina 5	5,0 – 5,2 mmol/L	9,6 – 10,7 mmol/L	7,8 – 8,7 mmol/L
Skupina 6	5,3 – 5,5 mmol/L	10,8 – 11,7 mmol/L	8,8 – 9,8 mmol/L
Skupina 7	> 5,6 mmol/L	> 11,8 mmol/L	> 9,9 mmol/L



Slika 4. Grafički prikazi učestalosti (%) primarnih ishoda trudnoće po skupinama od 1 do 7 s mjerenjem GUK-a natašte, 1 sat nakon i 2 sata nakon uzimanja glukoze. A – porođajna masa iznad 90. percentile, B – elektivni carski rez, C – neonatalna hipoglikemija, D – koncentracija C-peptida u krvi pupkovine iznad 90. percentile. Preuzeto iz Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes, 2008. (4)

Dokazna je snažna povezanost između porođajne mase iznad 90. percentile i razine glikemije koja se povećavala kroz sve skupine natašte izmjerene glikemije. Omjer izgleda u skupini 2 bio je 1,37 i kroz skupine povećao se do 5,01 (3,54 – 7,09).

Omjer izgleda za elektivni carski rez među skupinama glikemije izmjerene natašte kretao se između 1,19 i 1,60. veća statistički značajna povezanost utvrđena je u 7. skupini za glikemiju mjerenu 1 sat nakon oralnog uzimanja glukoze u kojoj je omjer izgleda bio 1,86 (1,35 – 2,57).

Za neonatalnu hipoglikemiju rezultati nisu bili dosljedni te nisu bili statistički značajni. Omjeri izgleda kretali su se od 0,87 do 1,96 u svim skupinama i vremenu mjerenja. Interval pouzdanosti je 0,55 – 4,05 uključuje 1 te nije statistički značajan.

Najjača je povezanost nađena za koncentraciju C-peptida u krvi pupkovine iznad 90. percentile i povećane glikemije. Povezanost je najveća u skupini 7 s koncentracijom GUK većom od 5,6 mmol/L izmjerenoj natašte. Omjer izgleda iznosi 7,65 s intervalom pouzdanosti 5,17 – 11,32. Visok omjer izgleda 3,48 (2,33 – 5,21) postoji u istoj skupini i 2 sata nakon uzimanja glukoze.

Daljnjom statističkom analizom rezultati za primarne i sekundarne ishode obrađeni su po modelu 2. U modelu 2 uključeni su brojni potencijalni čimbenici posredne povezanosti, uključujući dob majke, ITM majke, pušački status majke, konzumacija alkohola, obiteljska anamneza dijabetesa i hipertenzije, spol djeteta, broj trudnoća, srednji arterijski tlak, hospitalizacija prije poroda (izuzetak preeklampsije) i uroinfekcije u trudnoći (samo za preeklampsiju). Visina roditelja kao mogući čimbenik posredne povezanosti uključena je u analizu kod novorođenčeta porođajne mase iznad 90. prcentile.

Za primarne su ishode trudnoće rezultati pokazali da je omjer izgleda najveći za porođajnu masu iznad 90. percentile (3,38 – 1,46) i koncentracije C-peptida iznad 90. percentile (1,37 – 1,55). Rezultati statističke obrade nisu bili statistički značajni za elektivni carski rez i neonatalnu hipoglikemiju.

Statistička se značajnost nađena u sekundarnim ishodima najviše u mjerenjima glukoze natašte za preeklampsiju (1,21 – 1,28) i distociju ramena ili neke druge ozljede pri rođenju (oko 1,20). Povezanost između poroda prije 37. tjedana gestacije, potrebe za neonatalnom intenzivnom njegom i hiperbilirubinemije utvrđena

je za veću razinu glukoze u krvi 1 i 2 sata nakon oralnog unosa glukoze, a ne izmjerene glukoze natašte.

HAPO studija nije imala dovoljnu statističku snagu prikazati perinatalnu smrtnost kao ishod trudnoće povezano s raznom glikemije.

Budući da su iz HAPO istraživanja isključene trudnice s dijagnosticiranim GDM postavilo se pitanje treba li agresivnije liječiti blage oblike GDM ili treba sniziti prag za dijagnozu GDM. Iako su razne glikemije u žena tijekom svih mjerenja bile ispod razine koncentracije potrebne da se postavi dijagnoza GDM, pokazala se linearna povezanost između porasta razine glikemije i vjerojatnosti pojave neželjenih ishoda.

Ovo istraživanje ima neke nedostatke. Nutritivni status trudnica je zanemaren, kao i podatak koliko su žene dobile na masi tijekom trudnoće. Takvi podaci mogu utjecati na fetalni rast i ishode trudnoće. Također informacije o prethodnom GDM ili preeklampsiji, ITM majke, i prethodnoj makrosomiji mogu utjecati na odluku o načinu i vremenu završetka trudnoće (vaginalni porod ili carski rez).

7.2. Istraživanje nakon HAPO studije

Potaknuto činjenicom da HAPO studija nije uključivala trudnice s GDM, 2011. godine objavljeno je istraživanje koje je uključivalo i trudne žene s hiperglikemijom za dijagnozu GDM. Cilj istraživanja bio je utvrditi povezanost razine majčine hiperglikemije na ishod trudnoće (16).

Ciljani ishodi koji su bili praćeni su neonatalna hipoglikemija, hiperbilirubinemija, povećana koncentracija C-peptida u krvi pupkovine, porođajna trauma, fetus veći nego što bi trebao biti po gestacijskoj dobi (LGA, large for gestational age) ili porođajna masa veća od 90. percentile po populaciji SAD-a, distocija ramena, gestacijska hipertenzija i preeklampsija.

Analizirana skupina sačinjavala je 1841 ženu koje su bile trudne između 24. i 30. tjedana. Ispitanice su podijeljene u 3 skupine. Za potrebe grupiranja korišten je OGCT (Oral Glucose Challenge Test). Test se provodi tako da trudnica oralno uzme 50 g glukoze. Nakon 1 sat mjeri se koncentracije glukoze u krvi. Ako je GUK veći od 7,5 mmola/L test se smatra pozitivnim i preporuča se izvođenje OGTT testa.

Prva skupina (A) sačinjavala je 437 trudnica čija je glikemija nakon OGCT-a bila manja od 6,6 mmol/L.

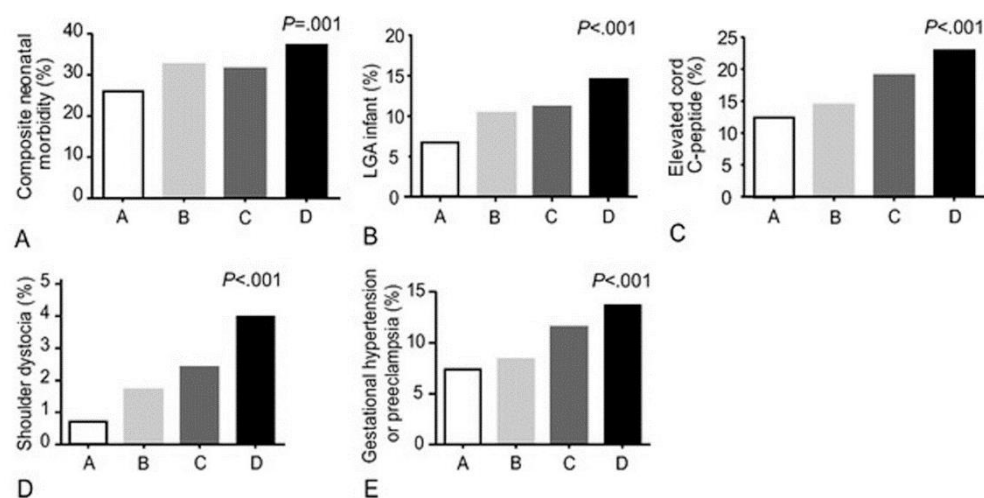
Druga skupina bile su trudnice čija je glikemija nakon OGCT-a bila veća od 7,5 mmol/L. Svih 931 moralo je odraditi OGTT. Zatim su podijeljene u 2 grupe. Jednu je grupa sačinjavalo 675 trudnica s normalnim nalazom OGTT-a (B), a drugu grupu 256 trudnica s patološkim nalazom OGTT-a (C).

U četvrtoj je skupini (D) bilo 473 trudnica koje su u mjerenju glukoze natašte imale kriterije za postavljanje dijagnoze GDM. One nisu podvrgnute nikakvoj terapiji.

Statistička je analiza kategorijskih varijabli provedena koristeći hi-kvadrat test i/ili Fisherov egzaktni test. Nominalna P vrijednost manja od 0,05 smatra se statistički značajnom.

Dobiveni rezultati s P vrijednosti manjom od 0,002 dobiveni su za porođajnu masu veću od 90. percentile (LGA infants), povećanu vrijednost C-peptida u krvi pupkovine, distociju ramena i hipertenziju (ili preeklampsiju). Rezultati su grafički prikazani na slici 5.

Za neonatalnu hipoglikemiju i hiperbilirubinemiju nisu dobiveni statistički značajni rezultati.



Slika 5. Grafički prikazi učestalosti (%) promatranih nepovoljnih ishoda u istraživanju o povezanosti utjecaja majčine glikemije i perinatalnih ishoda. Preuzeto iz The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. 2011 (16).

Iako je uzorak u istraživanju bio relativno malen, rezultati su sukladni rezultatima HAPO studije. Također u ovom je istraživanju pokazano kako GDM

dovodi do još veće vjerojatnosti nastanka neke od nepoželjnih komplikacija hiperglikemije i ishoda trudnoće.

7.3. Istraživanja o terapiji hiperglikemije u trudnoći

Nakon što se utvrdilo kako majčina hiperglikemija vodi fetalnoj hiperglikemiji pokušalo se pronaći najbolji način snižavanja GUK-a u majčinoj krvi, a da se u isto vrijeme ne naškodi fetusu.

Utvrdilo se da od svih oralnih antidijabetika koji se koriste jedino, metformin i gliburid nemaju dokazano teratogeno djelovanje na fetus. Međutim, oni oba prelaze fetoplacentalnu barijeru, metformin u značajnije većoj koncentraciji nego gliburid. Također, metformin je kontraindiciran u trudnica s bubrežnim zastajanjem, bolesti jetre ili bolesti pluća. U istraživanju iz 2015. godine pokazalo se da metformin smanjuje rizik za razvoj neonatalne hipoglikemije i smanjuje dobivanje na tjelesnoj masi trudnica, međutim povećava rizik za raniji porod (17).

Od svih trudnica s GDM-om koje su liječene metforminom, oko polovice je trebalo i nadoknadu inzulinom kako bi dostigle zadovoljavajuće koncentracije glukoze u krvi.

Ne postoje istraživanja o dugoročnom djelovanju oralnih antidijabetika te imaju li oni utjecaj na rani rast i razvoj djeteta. Iz tog razloga stav je stručnjaka oko liječenja GDM-a metforminom podijeljen.

8. KOMPLIKACIJE I NEŽELJENI ISHODI DIJABETESA U TRUDNOĆI ZA MAJKU

Dijabetes je bolest koja sa sobom nosi mnogo komplikacija. Vjerojatnost pojava određene komplikacije direktno ovisi o duljini trajanja šećerne bolesti te o razini glikemije. Bez obzira na mehanizam nastanka dijabetesa komplikacije nastaju kao posljedica oštećenja velikih i srednje velikih mišićnih arterija (makroangiopatija) i kapilara u ciljnim organima (mikroangiopatija). Za praćenje glikemije danas se koristi praćenje koncentracije glikiranog hemoglobina (HbA1C) koji nastaje neenzimatskim kovalentnim vezanjem glukoze za hemoglobin. Tri su glavna mehanizma nastanka komplikacija šećerne bolesti (5).

Neenzimsko glikiranje proteina unutar i izvan stanice izravno je povezano s razinom hiperglikemije. Rezultati tog procesa su produkti uznapredovalog glikiranja (AGE, advanced glycosylation end products). Upalne stanice, endotel i glatki mišići krvnih žila imaju receptore za AGE. Rezultat vezivanja je otpuštanje proinflammatoryh citokina i čimbenika rasta iz makrofaga, nastanak slobodnih radikala kisika iz endotela i proliferacija endotela (5).

Unutarstanična hiperglikemija stimulira sintezu diacilglicerola (DAG) što aktivira protein-kinazu C. To dovodi do veće sinteze molekule VEGF (vascular endothelial growth factor) koja potiče neoangiogenezu. Stimulacija endotelina-1 i redukcija sinteze dušikova monoksida (NO) dovodi do vazokonstrikcije. Dolazi do povećanog otpuštanja proupalnih citokina iz stanice (5).

U tkivima čije stanice nisu potpuno ovisne o inzulinu za transport glukoze (živci, leća, bubrezi, krvne žile), hiperglikemija remeti metabolizam polialkohola. Višak se glukoze metabolizira u sorbitol, a za tu je reakciju potreban koenzim NADPH koji je također potreban za obnavljanje glutaciona. Smanjene količine antioksidansa glutaciona znače smanjenu zaštitu stanica od oksidativnog stresa (5).

Danas se za klasifikaciju dijabetesa u trudnoći koristi klasifikacija koju je 1977. godine postavila Priscilla White (Tablica 2). U toj se klasifikaciji trudnice svrstavaju prema dobi početka bolesti, trajanju dijabetesa i postojanju vaskularnih promjena (2).

Tablica 2. „White klasifikacija” dijabetesa u trudnoći. Prilagođeno prema tablici: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, 2009. (2)

Stupanj	Opis
A	Dijagnoza GDM postavljena na temelju OGTT-a
B	Početak bolesti prije 20. godine, trajanje kraće od 10 godina
C	Početak bolesti između 10 i 19 godina, trajanje 10 do 19 godina
D	Početak bolesti prije 10. godine, trajanje više od 20 godina, neproliferativna retinopatija
R	Proliferativna retinopatija
F	Nefropatija s proteinurijom većom od 500 mg/dan
RF	Kriteriji obuhvaćaju R i F stupanj
G	Ranija mrtvorođenost
H	Ateroskleroza koronarnih arterija
T	Prethodna transplantacija bubrega

Trudnoća je obilježena stanjem ubrzanog metabolizma u kojem svi metabolički putevi imaju za cilj pružiti plodu što veću količinu energije potrebne za njegov razvoj. Zbog toga se mogu javiti komplikacije dijabetesa tijekom trudnoće unatoč tome što dijabetes u žene ne traje toliko dugo koliko je u normalnim okolnostima potrebno da se takve komplikacije razviju.

8.1. Infekcije u trudnica

U trudnoći s dijabetesom infekcije su znatno učestalije nego u fizioloških trudnoća. Postoji korelacija između učestalosti infekcija i loše metaboličke kontrole glikemije. Sa hiperglikemijom u trudnoći dolazi i do glukozurije. Glukoza u mokraći znatno potiče razvoj bakterija te su urogenitalne infekcije u dijabetičkih trudnica jedne od najučestalijih infekcija. U 4% mogu se zakomplicirati kao pijelonefritis. Prijelonefritis se može očekivati u 1% trudnica s normalnom glikemijom. Signifikantna bakteriurija u dijabetičkih trudnica iznosi oko 40%, što potkraj trudnoće može progredirati do upale plodovih ovoja i prijevremenog poroda. Rizik nastanka endometritisa nakon carskog reza dvostruko je veći u trudnica s dijabetesom (2).

8.2. Preeklampsija

Preeklampsija se pojavljuje čak tri puta češće u trudnica s dijabetesom nego u zdravih trudnica. Znatno povećava perinatalni mortalitet i morbiditet. Učestalost preeklampsije raste s težinom i trajanjem bolesti prema White klasifikaciji. Više od polovine takvih trudnoća završava se prije 37. tjedna trudnoće (2).

8.3. Dijabetička nefropatija

Dijabetička se nefropatija pojavljuje u oko 5 % trudnica s dijabetesom. Loš perinatalni ishod može se očekivati ako se u prvom tromjesečju nađe proteinurija veća od 300 mg/24 h. Do kraja trudnoće oko 75% trudnica s dijabetičkom nefropatijom razviti će hipertenziju koja može biti praćena preeklampsijom. Ako se proteinurija nastavi, dolazi do smanjenja koncentracije albumina, nastanka teških edema i moguć je razvoj eklampsije (2).

8.4. Hipertenzija

Hipertenzija je česta komplikacija dijabetesa u trudnoći. Najčešće se razvije u trećem tromjesečju. Terapija hipertenzije u trudnoći svodi se na korištenje metildope ili blokatora kalcijских kanala kao što je nifedipin. Primjena inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) je kontraindicirana. ACE inhibitori pokazali su se teratogenima jer mogu dovesti do fetalne hipokalvarije i defekata bubrega. Također dovode do fetalne hipotenzije i smanjenog protoka kroz bubrege što može dovesti do fatalne anurije u fetusa i novorođenčeta. Blokatori β-adrenergičnih receptora također su kontraindicirani jer mogu dovesti do hipoglikemije (2).

8.5. Dijabetička neuropatija

Tijekom trudnoće najčešća je autonomna neuropatija koja trudnicama često čini probleme zbog pojave ortostatičke hipotenzije i pogoršanja simptoma vezanih za želudac. Dijabetička se gastropatija pojavljuje u trudnoći sa simptomima mučnine, povraćanja i poremećajima uzimanja hrane, a to otežava kontrolu glikemije. Periferna i kranijalna neuropatija su rijetkost (2).

8.6. Dijabetička retinopatija

Proliferativna retinopatija karakterizirana je rastom kapilara preko površine mrežnice. Trudnoća pogoršava i ubrzava proces neovaskularizacije. Makularni edem pogoršava se u trudnoći u trudnica s hipertenzijom. Okulistički pregled fundusa oka kod žena s dijabetesom trebao bi se provesti prije trudnoće, zatim u prvome tromjesečju i poslije prema potrebi (2). Preporučen je također pregled očne pozadine i godinu dana nakon poroda (17).

8.7. Dijabetička ketoacidoza

U ranoj trudnoći često nastaje stanje hipoglikemije zbog proinzulinskog djelovanja hCG-a. Dijabetička ketoacidoza je rijetka, ali ozbiljna komplikacija. Pojavljuje se u manje od 1% slučajeva. Može nastati u trudničkoj hiperemezi, dijabetičkoj gastropatiji, pri terapiji β -simpatomimetcima i kortikosteroidima ili u infekciji. Inzulinska rezistencija koja se pojavljuje u trudnoći pojačava lipolizu i ketogenezu, pa ketoacidoza može nastati i pri minimalnoj hiperglikemiji. Dijabetička je acidoza združena s velikim rizikom gubitka ploda i do 20%. Acidoza se mora brzo korigirati nadoknadom tekućine, inzulinom i kalijem (2, 15).

8.8. Dovođenje trudnoće

U Klinici za ženske bolesti i porode u Zagrebu unazad 5 godina oko 60% slučajeva dijabetičkih trudnoća dovršeno je carskim rezom. Hipertenzija, preeklampsija, fetalna makrosomija, kronična fetalna hipoksija i nezreli cerviks najčešće su komplikacije u trudnica s dijabetesom. Smatra se da je carski rez u trudnica s navedenim komplikacijama mnogo nježniji način dovršenja trudnoće nego vaginalni porod koji sa sobom nosi rizik ozljede velikog djeteta pri prolasku kroz porođajni kanal (2).

8.9. Dugoročne posljedice na zdravlje majke

Žene s GDM imaju povećan rizik za razvoj dijabetesa tipa 2 u narednih 10 godina nakon poroda. Rizik iznosi više od 30%. Potreba za inzulinom u trudnoći, adipoznost i daljnji porast tjelesne mase nakon porođaja združeni su s povećanim rizikom. Dijabetes tipa 1 razvit će one žene koje u krvi imaju protutijela na B-stanični

autoantigen, dekarboksilaze glutaminske kiseline. Po procjenama to je od 5 do 10 %. Nakon porođaja, za žene koje su razvile GDM, važno je održavati tjelesnu masu u granicama idealne tjelesne mase (2, 18).

9. DUGOROČNE POSLJEDICE NA DIJETE

Velik je broj istraživanja napravljen kako bi se utvrdile poveznice između hiperglikemije tijekom trudnoće i utjecaja na fetus i sam ishod trudnoće. Međutim, ne tako velik broj istraživanja provedeno je kako bi se spoznalo ima li taj utjecaj hiperglikemije, kojem je fetus bio izložen intrauterino, utjecaja kasnije na život djeteta.

Budući da je dijete od najranijih dana bilo izloženo povišenoj razini glukoze moralo je naći kompenzacijski mehanizam kako to nadvladati. Hiperplazija β -stanica gušterače i hiperinzulinemija daju naslutiti moguće početno iscrpljenje β -stanica s posljedičnim dijabetesom tipa 2. Isti patofiziološki mehanizam prisutan je i kod odraslih pretilih osoba koje obole od dijabetesa tipa 2 (2, 5).

Znanstvenici su primijetili da u populaciji Pima Indijanaca u Americi postoji velika prevalencija pretilosti, dijabetesa tipa 2 i GDM. Primijećeno je također da među potomcima majki koje su tijekom trudnoće razvile GDM postoji veća vjerojatnost pojave dijabetesa tipa 2. Potomci majki koje nisu bolovale od GDM nisu pod povećanim rizikom razvoja dijabetesa tipa 2 od ostale populacije Pima Indijanaca (19).

Istraživanje provedeno 2015. godine htjelo je prikazati ima li razlike među skupinama djece rođene iz trudnoće komplicirane GDM čije su majke dobivale terapiju i one skupine čije majke nisu primale nikakvu terapiju. Djeci od 5 do 10 godina mjerena je visina, masa, ITM, krvni tlak, opseg struka, razina glukoze i inzulina natašte, triacilgliceroli i lipoproteina velike gustoće (HDL, engl. high-density lipoprotein). Nakon provedene detaljne statističke analize po dobi i spolu nije nađena nikakva statistički značajna razlika između skupine čije su majke bile na terapiji GDM-a i onih koje nisu dobivale terapiju. Jedino je primijećeno da su ženska djeca trudnica koje su bile na terapiji imala manju koncentraciju glukoze natašte (19).

Drugo istraživanje provedeno također 2015. u Kini, u Hong Kongu, pokazalo je da djeca majki koje su u trudnoći obolile od GDM, a nisu dobivale terapiju, imaju veću šansu razviti poremećaj tolerancije glukoze u usporedbi s djecom čije su majke dobivale terapiju ($P=0,04$). Mjerena su djeca u starosti od 7 godina. Također je zamijećeno da su češće pretila, imaju veći ITM, povećan krvni tlak i da imaju smanjenu funkciju β -stanica gušterače (20).

Još je uvijek dvojbeno postoji li veza između dijabetesa u trudnoći i razvoja dijabetesa kod djeteta kasnije u životu. Za sada istraživanja pokazuju nedosljedne rezultate ili rezultate koje imaju vrlo slabu statističku značajnost. U oba istraživanja uključena su djeca do 10 godina (7 godina) te se ne može sa sigurnošću reći da se dijabetes neće razviti u narednim od godinama nakon istraživanja.

10. SEKUNDARNA PREVENCIJA, TERAPIJA I PREPORUKE ZA DIJABETES U TRUDNOĆI

Epidemiološki podaci govore o sve učestalijoj pojavi hiperglikemije ili GDM u trudnoći. U cilju zaustavljanja rasta prevalencije GDM i neželjenih ishoda trudnoće treba reći nešto o ranom prepoznavanju GDM i terapiji u trudnoći (2, 8, 24).

10.1. Probir za hiperglikemiju u trudnoći

Svjetska zdravstvena organizacija je 2013. godine donijela smjernice za ranu dijagnozu hiperglikemije u trudnoći (6, 7). Ciljna ispitivana skupina su sve trudnice između 24. i 32. tjedna trudnoće. To je dob kada se značajno razvija fiziološka inzulinska rezistencija. Preporučena je provedba OGTT-a te su postavljene jasne granice za dijagnozu (Tablica 3).

Tablica 3. Kriteriji za postavljanje dijagnoze dijabetesa u trudnoći i GDM. Prema smjernicama SZO (6, 7).

	Dijabetes u trudnoći	Gestacijski dijabetes
Natašte	$\geq 7,0$ mmol/L	5,1 – 6,9 mmol/L
Nakon 1 sat	x	≥ 10 mmol/L
Nakon 2 sata	$\geq 11,1$ mmol/L	8,5 – 11,0 mmol/L
Nasumično mjerenje	$\geq 11,1$ mmol/L	x

Američko udruženje opstetričara i ginekologa (ACOG, engl. The American College of Obstetricians and Gynecologists) i britanski Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost (NICE, National Institute for Health and Care Excellence) predložili su da ne bi svaka trudna žena trebala biti podvrgnuta OGTT-u. Tako bi se smanjili troškovi i izbjeglo bi se mnogo nepotrebnih testiranja. Predložili su da bi OGTT trebale napraviti trudnice s povećanim rizikom za razvoj GDM i taj bi se test trebao napraviti između 24. i 28. tjedna trudnoće. Neki od čimbenika rizika su ITM veći od 30 kg/m^2 , GDM u prethodnoj trudnoći, prethodno rođeno makrosomno dijete, pozitivna obiteljska anamneza na dijabetes, hipertenzija, koncentracija HDL-a manja od $0,90 \text{ mmol/L}$, koncentracija triacilglicerola veća od $2,82 \text{ mmol/L}$, sindrom

policističnih jainika, žene etničkog podrijetla iz južne Azije ili Bliskog istoka te postojanje nenormalne tolerancije na glukozu (18).

Nenormalnu toleranciju na glukozu dokazali su OGCT-om (Oral Glucose Challenge Test). Analizira se koncentracije glukoze u krvi 1 sat nakon uzimanja 50 grama glukoze oralno. The American Diabetes Association (ADA) predložila je da granica bude na 7.8 mmol/l, iako se često uzima u 7,2 mmol/l i 7.5 mmol/l. Ako trudnica 1 sat nakon uzimanja 50 grama glukoze ima izmjerenu koncentraciju glukoze u krvi veću od 7,8 mmol/L, mora obaviti i OGTT kako bi se potvrdio ili isključio GDM (18).

Poznato je da se Indija, zajedno s Bliskim istokom, bori s velikom prevalencijom dijabetesa tipa 2. Prevalencija među gradskim stanovništvom u Indiji doseže 14%, dok među ruralnim iznosi do 13,2%. Prevalencija GDM u Indiji također je velika te u nekim područjima doseže i do 41%. Zbog tih podataka Indija je bila veoma zainteresirana za metodu probira žena za dijagnozu GDM (21).

Istraživanje koje je za cilja imalo vidjeti može li OGCT zamijeniti OGTT objavljeno je 2015. godine. 307 ispitanica iz Omana podvrgnuto je OGCT-u. One koje su nakon 1 sat imale koncentraciju glukoze u krvi veću od 7,8 mmol/L bile su trudnice s povećanim rizikom za razvoj GDM. Sve ispitanice obavile su OGTT. Analizom podataka željelo se utvrditi postoji li veća vjerojatnost dijagnoze GDM-a prema OGTT-u u skupini većeg rizika u usporedbi sa skupinom manjeg rizika. Uz to istraživači su usporedili ITM za te dvije skupine. Pokazalo se da je u skupini žena s povećanim rizikom dijagnosticirano nešto više GDM, međutim broj je bio premalen da bi se pokazala statistički značajna razlika. Također podatak za ITM pokazao je da nema razlike u skupinama (22).

U nastojanjima ACOG-a i NICE-a također se pokazalo da je OGCT nepouzdan pokazatelj potencijalnog nastanka GDM te je potvrđeno kako OGTT ostaje zlatni standard u dijagnozi GDM (18).

10.2. Terapija gestacijskog dijabetesa

Cilj je terapije smanjiti razinu hiperglikemije kako bi se smanjili potencijalni rizici za komplikacije u trudnoći i nepovoljne ishode pri porodu. Liječenje ovisi o opstetričkim komplikacijama. Tako je na primjer mirovanje potrebno za trudnice s

habitualnim pobačajima i preeklampsijom, dok je hormonska terapija ili podvezivanje cerviksa potrebna kod trudnica s prijetućim pobačajem (2, 18).

Idealne su vrijednosti glikemije u trudnoći manje od 5,3 mmol/L natašte i manje od 7,8 mmol/L nakon jela. Dnevno je potrebno četiri do osam određivanja glukoze što ovisi o teškoći kontrole glikemije. Jedanput mjesečno treba se odrediti HbA1C (2). Po smjernicama koje je ADA postavila 2018. godine poželjno je da HbA1C u drugom i trećem tromjesečju bude manji od 6%. Vrijednosti HbA1C veće od 6,5% značajno povećavaju rizik za nepovoljni ishod (17).

Osnovno i početno liječenje GDM-a je promjena prehrane i životnog stila. Trudnice koje miruju ne trebaju više od 1800 kcal/dan, a one koje rade ne trebaju više od 2100 kcal/dan (25 – 35 kcal/kg idealne tjelesne mase). Energetski unos trebao bi biti podijeljen na šest dnevnih obroka i sastojati se od 55% ugljikohidrata, 20% proteina i 25% masti. Hrana bi trebala sadržavati namirnice s malim glikemijskim indeksom i trudnica bi trebala šetati minimalno 30 minuta dnevno (2, 18, 24). Smatra se da 70 - 85% žena s GDM može biti dobro kontrolirano samo promjenom životnih navika (17).

Ako se glikemija ne može korigirati načinom prehrane i promjenom stila života koriste se lijekovi za smanjivanje koncentracije glukoze u krvi. Uobičajeno se danas koristi metformin ili gliburid. Metformin se uzima oralno, dobro se podnosi, ne izaziva hipoglikemiju i niska mu je cijena. Iako metformin prelazi fetoplacentalnu barijeru, istraživanja za sada pokazuju da nema štetnih učinaka na fetus (2, 18, 23). Ako se metforminom liječi sindrom policističnih jajnika treba ukinuti terapiju kada se potvrdi trudnoća (17).

Liječenje inzulinom preporuča se ako je koncentracija glukoze natašte veća od 6,1 mmol/L; srednja vrijednost koncentracije glukoze u dnevnom profilu veća od 7,0 mmol/L; koncentracija inzulina u plodovoj vodi veća od 20 μ U/L; prisutna glukozurija veća od 2,0 mmol/L/24 h; te ako je dokazan ubrzan rast fetusa, placente ili polihidroamnij. Inzulinska terapija ima kao posljedicu smanjenje majčine i fetalne hiperglikemije, prevenira pretjerani rast fetusa i sprječava porođajne komplikacije. Liječenje inzulinom potrebno je u 10 do 15 % trudnica s GDM. Obično je dovoljan kratkodjelujući inzulin prije svakog obroka, a katkad se daje i srednje dugodjelujući inzulin po noći. Doza inzulina određuje se individualno i povećava se nakon 30, tjedna (2, 23). U već postojećoj šećernoj bolesti tipa 1 ili tipa 2 prije trudnoće, inzulin

je metoda izbora za liječenje u trudnoći. Budući je dokazano da ni jedan preparat inzulina ne prelazi fetoplacentalnu barijeru, nema nikakvog utjecaja na fetus i fetalni metabolizam. Fiziologija inzulina u trudnoći brzo se mijenja pa je potrebna česta titracija doza inzulina. U prvom tromjesečju potrebno je čak i smanjiti dozu inzulina, posebno u bolesnica s dijabetesom tipa 1. U drugom tromjesečju, s rastom inzulinske rezistencije, potrebna je tjedna titracija doze inzulina (17).

Dijabetes u trudnoći povezan je s većim rizikom za razvoj preeklampsije. Klinička istraživanja provedena od strane U. S. Preventive Services Task Force preporučuju upotrebu acetilsalicilne kiseline u malim dozama nakon 12. tjedana trudnoće kako bi se smanjio rizik nastanka preeklampsije. Preporučene su doze 60 do 150 mg na dan kod žena koje imaju neki od rizičnih čimbenika za razvoj preeklampsije (17).

Većina porodničara preporuča indukciju porođaja s 38 tjedana trudnoće, ali svi se slažu da trudnoću treba dovršiti prije 40. tjedna. Prednost se daje vaginalnom porodu ako nema neke od komplikacija dijabetesa u trudnoći (2).

Nakon poroda majci više ne treba davati terapiju, ali treba pratiti glikemiju. Glikemija se isto tako mora pratiti i u novorođenčadi zbog mogućeg nastanka hipoglikemije. Preporuča se ponoviti OGTT šest tjedana nakon poroda. Ženama s normalnom ili oštećenom tolerancijom glukoze treba dati savjet o važnosti održavanja idealne tjelesne mase. U idućim se trudnoćama OGTT treba napraviti u ranoj trudnoći. Ako je uredan, treba ga ponoviti između 20. i 28. tjedna trudnoće (2, 18, 24).

10.3. Prekonceptcijska obrada

Žena koja boluje od dijabetesa ili koja je pod povećanim rizikom za razvoj dijabetesa u trudnoći mora biti educirana o mogućim komplikacijama koje se događaju u trudnoći s dijabetesom. Zbog velikog rizika spontanih pobačaja u žena s dijabetesom savjetovana je korekcija glikemije. Isto tako, kontrola je važna za žene koje su prethodno rodile dijete s nekom kongenitalnom malformacijom. U slučaju da se radi o anomaliji neuralne cijevi preporuča se provedba prekonceptcijske profilakse folnom kiselinom. Za HbA1C preporučeno je da bude manji od 6,5% (2, 17).

Ženama koje uzimaju lijekove s potencijalno teratogenim djelovanjem mora se korigirati doze ili terapiju zamijeniti drugim lijekom te ako je moguće terapiju

privremeno obustaviti (9). Primjer su žene koje boluju od hipertenzije koja je vrlo česta komplikacija u trudnoći s dijabetesom. β -blokatori kao i ACE inhibitori kontraindicirani su u trudnoći te se moraju zamijeniti metildopom ili nifedipinom. Savjetovati prestanak pušenja, uzimanja alkohola i droga (2, 23).

U antenatalnoj skrbi preporučeno je da svaka žena s ugroženom trudnoćom obavi prvi ginekološki pregled do šestog tjedna trudnoće. Pri pregledu mjeri se visina, masa, krvni tlak, odredi se krvna grupa, Rh faktor, HbsAg, rutinski laboratorijski nalazi (KKS, Fe, UIBC, TIBC, GUK, urin). Mokraća se analizira na asimptomatsku bakteriuriju, proteine i glukozu. Kod rizičnih se trudnoća preporuča učiniti OGTT u 20. tjednu trudnoće. Rizične su one trudnice koje su u prethodnoj trudnoći imale GDM i čiji je ITM veći od 30 kg/m^2 (2, 24).

Također se određuje hormon štitnjače (TSH) kako bi se otkrila subklinička hipotireoza te započela nadomjesna terapija. Ženama koje već jesu na terapiji treba povišiti dozu lijeka po potrebi.

Već je u prekonceptijskoj obradi važno uočiti i predvidjeti loš perinatalni ishod ako je proteinurija veća od $3,0 \text{ g/24 h}$, a koncentracija kreatinina u serumu veća od $130 \text{ }\mu\text{mol/L}$. Čak i pri uspješnoj trudnoći treba znati da je kod dijabetičke nefropatije majčinski morbiditet visok (2).

11. ZAKLJUČAK

Dijabetes u trudnoći predstavlja veliki javnozdravstveni, ekonomski i socijalni problem. Bez obzira na vrstu, te je li postojao i prije trudnoće, važan je sveobuhvatni pristup prema ovoj bolesti. Također treba djelovati preventivno i ukloniti čimbenike koji povećavaju rizik za razvoj bolesti. Nužno je aktivno tragati i što ranije prepoznati trudnice s prijetjećem dijabetesom.

Dobrom regulacijom glikemije i djelovanjem na druge rizične čimbenike, kao što su povećani tlak, hiperlipidemija, proteinurija i pretilost, smanjuje se rizik za razvoj komplikacija u trudnoći. Što ranija promjena stila života te uvođenje terapije predstavlja bolji pristup jer se tim načinom liječenja djeluje na poremećene patofiziološke mehanizme koji leže u podlozi šećerne bolesti. Naglasak se stavlja na edukaciju same trudnice i njene obitelji. Samoregulacija glikemije kod kuće daje najbolji uvid u bolest i bolju kontrolu dijabetesa.

Najbitnije je da se svakoj trudnici s dijabetesom pristupi na individualan način. Odabir načina liječenja ovisit će o mnogim okolnostima kao što su dob trudnice i već postojeće komplikacije.

Kako medicina napreduje produljuje se očekivano trajanje života, a trudnoća se odgađa. U budućnosti očekuje se sve više žena koje u trudnoću krenu kasnije u životu s već postojećim komorbiditetima u vidu ne samo šećerne bolesti, nego čitavog niza kroničnih bolesti modernog doba kao što su hipertenzija, pretilost ili koronarna bolest.

Dosadašnja istraživanja nedvojbeno su pokazala nepovoljan utjecaj hiperglikemije na ishod trudnoće. Istraživanja u budućnosti trebala bi se okrenuti iznalaženju boljih strategija liječenja dijabetesa te još ranijeg prepoznavanja bolesti i otkrivanju mogućih štetnih utjecaja hiperglikemije tijekom trudnoće na dugoročno zdravlje kako bi se rizik za majku i dijete sveo na minimum.

12. ZAHVALE

Na kraju ovog preglednog rada želio bih se zahvaliti osobama koje su zaslužne za izradu ovog diplomskog rada te svima koji su bili uz mene tijekom cijelog mog studija medicine i školovanja.

Na prvom mjestu zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Spomenki Ljubić, dr. med. koja mi je svojim savjetima pomogla u oblikovanju sadržaja rada i pronalasku literature te me savjetovala tijekom pisanja rada.

Posebno zahvaljujem svojim dragim roditeljima Damiru i Nadici, bratu Branku, sestri Ivani, nećakinji Ili i ostaloj obitelji koja mi je bila podrška i potpora u cijelom mojem dugogodišnjem školovanju.

Također se zahvaljujem i svojim prijateljima koji su pokazali razumijevanje i potporu u teškim trenucima kada sam zbog pisanja ovog rada bio spriječen uživati u njihovom društvu.

13. LITERATURA

- (1) Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
- (2) Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, et al. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
- (3) Negrato CA, Gomes MB. Historical facts of screening and diagnosing diabetes in pregnancy. Diabetol Metab Syndr. 2013;22.
- (4) The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008; 358:1991–2002. [PubMed: 18463375]
- (5) Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. Četvrto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
- (6) WHO. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Who2 [Internet]. 2006;50.
- (7) World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. World Heal Organ [Internet]. 2013;1–63.
- (8) Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2014;103(2):176–85.
- (9) Sadler TW. Langmanova Medicinska embriologija. Deseto izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2008.

- (10) Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Dvanaesto izdanje. Zagreb; Medicinska naklada; 2012.
- (11) Hod M, Jovanovic LG, Di Renzo GC, C, De Leiva A, Langer O, editors. Textbook of Diabetes and Pregnancy. CRC Press; 2016.
- (12) Djemiš J, Desoye G, Ivanišević M, editors. Diabetology of Pregnancy. Karger; 2005.
- (13) Murray R, Beder D, Botham K, Kennelly P, Rodwell V, Weil P. Herperova ilustrirana biokemija. Dvadeset osmo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
- (14) Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol. 2012;119(3):560–5.
- (15) Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, et al. Patofiziologija. Sedmo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
- (16) Landon MB, Mele L, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. Obstet Gynecol. 2011;117(2):218–24
- (17) Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabeted - 2018. Diabetes Care. 2018;41 (Suppl. 1):S137-S143
- (18) Farrar D. Hyperglycemia in pregnancy: Prevalence, impact, and management challenges. Int J Womens Health. 2016;8:519–27.

- (19) Tam WH, Ma RCW, Ozaki R, Li AM, Chan MHM, Yuen LY, et al. In utero exposure to maternal hyperglycemia increases childhood cardiometabolic risk in offspring. *Diabetes Care*. 2017;40(5):679–86.
- (20) Landon MB, Rice MM, Varner MW, Casey BM, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Mild gestational diabetes mellitus and long-term child health. *Diabetes Care*. 2015;38(3):445–52.
- (21) Abu-Heija A, Al-Bash M, Ishrat N, Al-Kharausi L. 50 Grams Oral Glucose Challenge Test: Is It an Effective Screening Test for Gestational Diabetes Mellitus? *J Obstet Gynaecol India* [Internet]. Springer India; 2016;66(Suppl 1):7–11.
- (22) Puttaraju CM, Eti M. WHO 75 gram OGTT-A single step procedure for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus Prevalence of GDM. 2015;4(December):2022–7.
- (23) Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*. Jedanaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
- (24) Offers P, Of AW. Figo Initiative on Gestational Diabetes. 2015;131(Suppl 3):1–4.
- (25) <http://newhacks.info/anatomy-of-human-placenta/anatomy-of-human-placenta-pregnancy-medicinase-body/>

14. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 22. svibnja 1993. godine u Zagrebu. Pohađao sam Osnovnu školu bana Josipa Jelačića u Zagrebu od 2000. do 2008. godine. Nakon toga sam upisao Gimnaziju Lucijana Vranjanina 2008. godine i 2012. godine završio opći smjer. Iste godine upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim jezikom te posjedujem osnovne računalne vještine (rad u MS Office paketu).